

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

**Efeitos secundários da utilização de CPAP
em doentes com Síndrome da Apneia Obstrutiva
do Sono: uma revisão narrativa**

**Side effects of CPAP use in patients with Obstrutive
Sleep Apnea: a narrative review**

Orientadora: Marta Canas Marques^{1,2}, Assistente Hospitalar de
Otorrinolaringologia, Assistente Convidada de Otorrinolaringologia

¹Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, UL

²Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Santa Maria/CHLN

Beatriz Côrte-Real, Aluna do Mestrado Integrado em Medicina

14516

2015/2016

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Efeitos secundários físicos.....	7
Nariz.....	7
Cavidade oral e Região Dento-Facial.....	8
Região ocular.....	8
Efeitos diretamente relacionados com a interface.....	9
Outros.....	10
Efeitos secundários graves.....	10
Efeitos secundários não físicos.....	11
Relação entre os efeitos adversos do CPAP e a gravidade da doença.....	13
Que escalas utilizar compreender os efeitos secundários?.....	14
Conclusão.....	15
Referências.....	16

Efeitos secundários da utilização de CPAP em doentes com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono: uma revisão narrativa

Resumo

Palavras-chave SAOS – CPAP – Efeitos Secundários

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença respiratória do sono com uma prevalência de cerca de 3 a 7% na idade adulta. Tem impacto considerável na mortalidade e morbilidade, afectando significativamente a qualidade de vida dos doentes. A terapia gold-standard é ventiloterapia não invasiva com pressão de ar positiva contínua (CPAP). Pelo impacto físico, social e económico da SAOS consideramos importante um estudo que reúna as conclusões até ao presente acerca dos efeitos secundários da sua terapia de primeira linha. Assim, através desta revisão narrativa conseguimos perceber que os efeitos adversos, nomeadamente ataques esternutatórios, congestão nasal, xerostomia, entre outros, são frequentes e incomodativos, podendo interferir com a adesão terapêutica. Consideramos que a abordagem a esta doença deverá ser ampla, pois é indissociável dos efeitos secundários que o CPAP provoca e dos fatores de risco para os mesmos.

Side effects of CPAP use in patients with Obstrutive Sleep Apnea: a narrative review

Abstract

Key-words: OSAS – CPAP – side effects

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a sleep related respiratory disease with a prevalence of about 3-7 % in adulthood . It has considerable influence on mortality and morbidity, affecting significantly the patient's quality of life. The gold standard therapy is non-invasive ventilotherapy with continuous positive air pressure (CPAP). Due to the physical, social and economic impact attributable OSAS, we believe that a study that gathers the conclusions made until the present day regarding the side effects of SAOS' first line therapy is important. Thus, through this narrative review we were able to realize that the adverse effects, including sternutation, nasal congestion, dry mouth, among others, are frequent, troublesome and may interfere with compliance to therapy. We consider that the management of this disease should be broad, as it is inseparable from the side effects that CPAP causes and from the risk factors of these effects.

Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é a causa médica mais comum de sonolência diurna¹ e está comprovado que afeta negativamente a qualidade de vida. Devido ao impacto da fragmentação do sono e hipoxémia intermitente, a SAOS é um contribuinte major para doença cardíaca, cerebrovascular, metabólica e morte prematura.¹ A SAOS pode ser definida pela coexistência de distúrbios da respiração noturna ou de sonolência diurna ou fadiga excessivas e inexplicáveis por outra doença médica e pelo menos 5 apneias/hipopneias por hora de sono documentado num estudo do sono¹. Em termos epidemiológicos, estima-se que a sua prevalência na idade adulta seja de aproximadamente 3 a 7%. A abordagem terapêutica Gold-Standard para a SAOS é ventiloterapia não invasiva. Existem vários modos desta ventiloterapia, nomeadamente *Automatic Continuous Positive Airway Pressure* (APAP), *Bilevel Positive Pressure Airway* (BiPAP) e *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP)², sendo este último o modo de eleição para a SAOS. O aparelho de CPAP tem quatro tipos interfaces principais: almofada nasal, nasal, oro-nasal e facial total, estando as duas últimas reservadas para casos em que também é necessário fluxo de ar contínuo pela boca e não somente pelo nariz.

Com este tratamento há uma diminuição da mortalidade^{3,4} e morbilidade^{1,3,4,5,6,7} que advêm desta doença, melhorando a respiração durante o sono¹, a qualidade do sono¹, a sonolência diurna¹, e consequentemente os parâmetros polissonográficos^{3,8}, a pressão arterial¹, o nível de atenção¹, a cognição¹ o humor¹, e a qualidade de vida^{1,3,8} dos doentes com SAOS.

O tratamento da SAOS com CPAP tem uma relação custo-benefício favorável em termos de redução nos gastos de assistência à saúde para as doenças associadas, nos custos pelos prejuízos de acidentes provocados e também indiretamente na despesa da diminuição de produtividade dos doentes não tratados¹. É assim fácil de compreender o grande impacto socioeconómico deste tratamento e a importância da respetiva adesão terapêutica. Contudo, como em todas as terapêuticas, a utilização do CPAP envolve efeitos secundários, definidos como efeitos colaterais não intencionais, consequentes do tratamento. Estes efeitos são a principal desvantagem do CPAP e já foram associados em vários estudos à diminuição da qualidade de vida e considerados por diversos autores como a principal causa de falta de adesão à terapêutica^{4,10,11,12,13,27}.

Consequentemente, é de suma importância uma revisão que reúna as conclusões alcançadas até ao presente acerca dos efeitos secundários.

Efeitos secundários físicos

Com a utilização do CPAP vários efeitos adversos são referidos em diferentes estudos. A causa da grande maioria destes efeitos é atribuída à interface ou à pressão de ar ao originarem respetivamente desconforto craniofacial na zona da máscara (em 52,2% dos inquiridos) ^{14,15} e problemas nasais, tais como secura, congestão, ataques esternutatórios (em 44% dos indivíduos) ^{12,13}.

Nesta revisão, os efeitos adversos serão divididos consoante as áreas anatómicas problemáticas, com a ressalva de que os devidos especificamente à interface se encontram num separador isolado, justamente por essa exclusividade etiológica.

Nariz

Num estudo espanhol, cujo objetivo era estudar os efeitos adversos do CPAP, foram registados 169 fatores de desconforto, dos quais 90% estavam relacionados diretamente com o nariz. As queixas mais comuns são crises esternutatórias e rinorreia (ambas em 35% dos inquiridos), congestão nasal (26%), e secura nasal (14%) ¹⁷. Muitos outros autores tinham igualmente referido as queixas nasais como as mais frequentes, com valores de incidência sobreponíveis ^{12,13,16,17,18,19,20,21,22}. Paralelamente, num estudo norte-americano os doentes foram interrogados acerca dos efeitos secundários do CPAP por questionário, tornando-se bastante claro através das respostas dos doentes, que o grupo de problemas nasais perfaz a maioria dos efeitos adversos, sendo estes referidos por 44 dos 96 doentes ¹².

No trabalho de Esteller foi evidenciado que os efeitos adversos produzidos pelo CPAP estão intimamente relacionados com as alterações funcionais e orgânicas do nariz existentes previamente ao diagnóstico de SAOS. Neste estudo, de todos os doentes que apresentavam efeitos adversos nasais, 73% tinham dismorfia septal ²³. Este artigo, como outros anteriormente já o haviam feito ^{20,24}, permite concluir que estas disfunções pré-existent tornam os doentes mais vulneráveis aos efeitos colaterais nasais do tratamento, comparando com doentes sem distúrbios nasais ^{16, 25}.

Pela elevada prevalência de efeitos adversos nasais, e tendo sido encontrada esta relação com distúrbios nasais prévios, quer anatómicos, quer funcionais, poder-se-à pensar em soluções dirigidas. O seu tratamento prévio à utilização de CPAP foi

estudado por Friedman e equipa, observando-se um aumento da tolerância ao CPAP de 80% quando tratados medicamente e 89% se submetidos a septoplastia. O tratamento das alterações nasais pode adicionalmente levar a uma diminuição da pressão do CPAP, aumentando também por esse lado a tolerância a este tratamento ²⁶.

Logo, visto que o nariz tem um papel central na tolerância ao CPAP, e tendo em conta que o tratamento da maioria das perturbações nasais é uma prática relativamente simples e habitual para o especialista em Otorrinolaringologia, sendo até que as cirurgias nasais conferem pouca morbilidade²⁶, enfatizamos a necessidade de examinação atenta e detalhada das vias nasais, tanto durante a avaliação inicial, como durante o seguimento do doente com SAOS sob ventiloterapia com CPAP¹².

Cavidade oral e Região Dento-Facial

A nível da cavidade oral, o efeito indesejável mais comumente referido é a xerostomia, devido ao fluxo de ar responsável pelo efeito terapêutico do CPAP, mas que seca inevitavelmente as mucosas, havendo pelo mesmo motivo queixas de garganta seca. Estes efeitos variam de frequência e intensidade conforme a interface utilizada, sendo mais notados com a utilização de máscaras oro-nasais ou faciais totais²⁷, pois o fluxo de ar entra diretamente pela boca.

Mais raramente são também relatadas queixas álgicas dentárias e maxilares²⁸.

Região ocular

Foi demonstrado por Nino-Murcia, que a pressão também pode conduzir a xeroftalmia matinal em 65% dos doentes, eritema ocular ao acordar em 8,7% e queixas álgicas oculares numa menor percentagem¹⁷. Estes efeitos acontecem pelo fluxo de ar direto no caso das máscaras faciais totais, e nos outros tipos de interface devido à existência de fugas de ar frequentes perto dos olhos. Todos os efeitos referidos são registados com menos frequência em doentes que usam máscaras não faciais totais moldadas (9% por oposição a 24%)¹⁶, pois estas ao estarem desenhadas para cada rosto individualmente, atapetam com maior eficácia as feições de cada doente, minimizando as fugas de gás.

Efeitos físicos diretamente relacionados com a interface

Como já foi referido, a frequência e intensidade de certos efeitos secundários variam conforme a interface utilizada. Para além disso, cada tipo de máscara e respectivo material estão relacionados com o aparecimento de diferentes problemas.

Os problemas relacionados com a máscara mais frequentemente referidos foram uma região da pirâmide nasal hipersensível e com eritema/marcas na pele (56.5%)¹⁵.

No que toca ao material utilizado, estão incluídas as alergias ou irritações cutâneas, sendo que no grupo de doentes que utiliza máscaras de silicone, a percentagem de reações alérgicas foi mais elevada (13% vs. 5%).

Em toda a literatura acerca desta temática, são referidas queixas quanto ao equipamento do CPAP. Na maioria dos estudos, os problemas com a interface/equipamento, a par dos efeitos secundários (ou por vezes até em maior percentagem que estes¹²), foram as razões mais vezes referidas (por cerca de 62,5% dos doentes) para justificar o abandono da terapêutica^{29,30}. Contudo, este dado não é unânime, já que noutros estudos, em que foi estudada a adesão terapêutica e os efeitos adversos, as queixas acerca do aparelho e da interface, apesar de frequentes, não alcançam os 10%²³. Consideramos que essa discrepância possa ser devida ao diferente tipo de interface e seu material em cada estudo, criando deste modo um viés.

Mesmo quando esta é ajustada por um técnico especialista, 62 em 105 doentes questionados referiram que era desconfortável, na maioria das vezes por ser demasiado apertada³¹ provocando assim dor, marcando a face, ou irritando a pele ao longo da linha de contacto³¹.

Um modo de reduzir ou eliminar alguns dos efeitos secundários relacionados com a interface, se estes forem suficientemente incomodativos, passa pelo uso de máscaras faciais completas. Estas, tal como o nome indica, cobrem toda a face do paciente, de modo que o ponto de pressão seja distribuído ao longo da parte mais resistente do rosto (fronte e mento), eliminando, portanto, riscos de lesões na região mais sensível da pele (dorso nasal). Por outro lado, ao não possuírem pontos de contato com as regiões mais sensíveis do rosto, não causam feridas, irritação, dores ou marcas na ponte nasal e/ou bochechas. O seu formato não bloqueia a visão, de modo que a

apreensão do paciente e o risco de claustrofobia são reduzidos. Estas máscaras são indicadas para circunstâncias especiais, como no caso de pacientes que têm irregularidades faciais, usam dentaduras, passaram por cirurgia no rosto, têm vazamento de ar pelos cantos dos olhos, ou para pacientes que simplesmente não se adaptaram às máscaras dos modelos tradicionais.

Outros

São referidos, por um número variável de doentes, sintomas multissistémicos. Cerca de 16%^{15,16}, refere aerofagia, que é atribuída à pressão que o ar exerce ao entrar, acabando por chegar também ao estômago. Este efeito adverso foi observado mais frequentemente nas máquinas de segunda geração (35 vs 21%)¹⁶.

Foi também referido desconforto torácico por alguns doentes nas consultas de seguimento. Este desconforto foi descrito como uma sensação de incómodo constante, ao longo da face anterior e lateral da grelha costal, não pleurítico, não relacionado com a respiração e de intensidade variável em diferentes dias¹⁴. Foram realizadas várias avaliações que não revelaram uma etiologia cardiopulmonar, crê-se, por isso, ser de natureza músculo-esquelética, talvez secundária à elevação dos pulmões durante a ventiloterapia¹⁴.

Outro efeito secundário frequente do CPAP é a fragmentação do sono. Apesar desta queixa, a maioria dos doentes refere melhoria do sono, com resolução do cansaço matinal e redução da sonolência diurna¹². Quando perguntados acerca de pontos negativos do tratamento, a queixa mais comum, referida por 46% dos doentes, foi a ocorrência de despertares noturnos^{24,12,13, 18,32}

No grupo de efeitos adversos menos frequentemente referidos, encontram-se também sinusite (8%)¹⁶, epistáxis ligeira (4%)¹⁶ e cefaleias matinais²⁸

Efeitos secundários graves

Na literatura os efeitos secundários graves foram observados raramente, tais como epistáxis massiva^{23,33,34}, pneumoencefalite³⁵, meningite³⁶, e arritmia auricular³⁷.

Efeitos secundários não físicos

Neste campo a queixa citada mais frequentemente pelos doentes é a claustrofobia^{38,39}, sendo inclusive a mais comum nos doentes que usam o equipamento com menos regularidade³⁰. O segundo problema mais referido é a inconveniência por ter de utilizar o aparelho, constatada por cerca de 54% dos inquiridos; estão também descritas ansiedade e dificuldade em adormecer²⁸.

A importância dos efeitos não físicos vai para além do incómodo direto para o doente, já que interfere de forma direta com a adesão terapêutica. Por exemplo, no estudo de Esteller, 42 dos 182 doentes iniciais abandonaram a terapêutica por intolerância psicológica²³.

Contudo, no estudo de Kribbs et al³⁸, mesmo tendo sido identificada claustrofobia num número significativo de doentes não foi encontrada nenhuma correlação entre os efeitos adversos não físicos e a adesão terapêutica. Apesar da opinião quanto ao impacto dos efeitos não físicos na qualidade de vida e consecutivamente na adesão terapêutica não ser consensual, parece-nos indissociável que a relação que o doente tem com a terapêutica e os seus efeitos, tantos benéficos como adversos, influenciem a sua perceção das vantagens do uso do aparelho. Acreditamos também que se para um determinado indivíduo o benefício subjetivo não compensa os efeitos secundários que sente, este não se sentirá motivado a continuar o tratamento, mesmo que os dados objetivos (p.e. estudo polissonográfico) mostrem uma evolução favorável.

O aparelho de CPAP foi considerado ruidoso por 34% dos doentes e 50% dos companheiros¹⁶. O ruído é em vários estudos uma das queixas mais frequentes na utilização do equipamento, a seguir aos efeitos adversos físicos. De acordo com essa informação, no estudo de Hoffstein, onde foram pedidas aos doentes sugestões no sentido de diminuir o desconforto na utilização de CPAP, a maioria foi no sentido de alterar as máscaras e o som produzido pelo aparelho¹². Apesar do ruído no ambiente noturno poder ser bastante perturbador, tanto para o doente como para o seu companheiro, se após um período inicial de habituação o doente notar que a sua sonolência diurna desaparece, podemos admitir que não será um fator verdadeiramente limitante à adesão terapêutica. Aliás, um estudo de Hoffstein demonstrou que apesar da maioria dos doentes referirem o aparelho de CPAP como ruidoso e volumoso, mais de

70% aceitaram-no e continuaram a utilização durante vários anos¹², principalmente com interface nasal.

Comparando máquinas de primeira e segunda gerações, os companheiros referiram que os aparelhos de segunda geração eram menos ruidosos (40 vs. 54%)¹⁶, sendo que os efeitos adversos não variavam significativamente entre os utilizadores de diferentes gerações, com exceção da aerofagia, como já foi mencionado.

Relação entre os efeitos adversos do CPAP e a gravidade da doença

Quando comparando doentes com SAOS ligeira e SAOS moderada a grave, os deste último grupo ressonam mais frequentemente e têm mais vezes sonolência diurna. Como consequência, têm maior benefício com o CPAP. Está também descrito um maior aumento da qualidade do sono com a terapia (91% vs 58%) e uma melhoria na hipersonolência durante a condução¹⁶.

Apesar de apresentarem queixas e benefícios diferentes, a incidência e a perceção dos efeitos secundários relacionados com a máscara são em vários aspetos semelhantes tanto nos doentes com doença moderada a grave como naqueles com doença ligeira¹⁶. Uma exceção é a maior frequência de secreção nasal matinal na SAOS ligeira. Foi também neste grupo de doentes com doença leve e seus conjugues que o aparelho foi considerado mais barulhento¹⁶ e a máscara mais desconfortável⁴⁰.

Julgamos que uma possível explicação para que as queixas relativas ao ruído do aparelho e ao desconforto provocado pela máscara e à baixa adesão terapêutica⁴¹ sejam mais frequentes no grupo com doença ligeira, reside no facto de existir uma menor prevalência e gravidade dos sintomas da SAOS neste grupo, levando logicamente a uma perceção da relação benefícios terapêuticos/efeitos secundários diminuída em relação aos doentes graves, que sofrem mais com as consequências da sua patologia.

Que escalas utilizar compreender os efeitos secundários?

Apesar da grande prevalência da SAOS, e da também grande prevalência dos efeitos secundários do seu tratamento gold-standard, não existe nenhuma escala validada internacionalmente para auto-quantificar os efeitos adversos durante o tratamento com CPAP.

No sentido de criar esta ferramenta foram realizados dois estudos, com o objetivo de desenvolver um questionário de efeitos secundários devidos ao CPAP, e investigar a validade (i.e. se o teste mede todas as componentes necessárias) e confiabilidade do instrumento em doentes com SAOS. Este inventário foi construído com base em entrevistas, informação da literatura e consensos alcançados por um painel de especialistas multi- disciplinar^{42,43}.

Na realização destes medidores cada efeito adverso foi caracterizado sob três parâmetros: magnitude, impacto e frequência. SECI (Side-Effects to CPAP treatment Inventory) foi o primeiro estudo a investigar a validade e confiabilidade de um questionário medidor de efeitos adversos e suas consequências na aderência nos doentes com SAOS tratados com CPAP⁴². As propriedades de medição deste instrumento provaram ser satisfatórias, e indicam que o SECI pode ser usado por profissionais de saúde para rastrear e quantificar os efeitos adversos e posteriormente ajudar na intervenção dirigida para melhoria da adesão ao tratamento⁴².

A esta escala seguiu-se ACTI (Attitudes to CPAP Treatment Inventory), que demonstrou uma sensibilidade de 93% e especificidade de 44% na determinação da cessação da utilização do CPAP no período de 6 meses, interligando-a com o efeito secundário responsável.

Por isso, pensamos que as escalas sejam instrumentos pragmáticos para uso clínico⁴³, já que em ambas a homogeneidade e consistência interna foram satisfatoriamente conseguidas. A existência futura de mais estudos que utilizem estas escalas poderá fortalecer a sua fiabilidade e incentivar de forma generalizada o seu uso.

Conclusão

É indiscutível a elevada prevalência de efeitos adversos consequentes da utilização do CPAP na SAOS, e o impacto que os mesmos têm na qualidade de vida dos doentes, independentemente da contribuição que a doença em si faz nesse sentido. Mas por também ser inegável o seu benefício nesta síndrome é necessário termos em conta a sua existência e como diminuí-la de modo a evitar a diminuição de adesão terapêutica dos nossos doentes.

Por estarmos perante uma patologia extremamente multifatorial, com uma terapia bastante eficaz mas com inúmeros efeitos adversos frequentes, julgamos ser importante pensar de forma ampla, e considerar que o tratamento do SAOS inclui também todas as intervenções médicas ou cirúrgicas, que aumentem o cumprimento e aceitação do CPAP. Está demonstrado que a resolução da obstrução nasal, quer estrutural quer funcional, melhora a tolerância ao CPAP. A título de exemplo, o mesmo se verifica com a obesidade, fator de risco fortemente ligado à SAOS, já que esta exige pressões de ar mais elevadas, tendo sido concluído que os doentes com IMC mais elevado sofrem efeitos secundários com mais frequência e/ou intensidade¹⁷. Frisamos assim a importância de abrangência no tratamento desta patologia, pelos seus múltiplos fatores de risco, fatores etiológicos, e também fatores que aumentam a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos.

Referências

1. Kasper, D.L. et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. New York: Mc Graw Hill, 2015. 1723p
2. Waldhorn, Richard E., et al. Long-term Compliance with Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy of Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 97, 1990; 35-38
3. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(3):1057–72.
4. Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):161–72
5. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras a., et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080–111.
6. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762–71.
7. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229–35.
8. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001106.
9. Olsen S, Smith S, Oei TPS. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnoea sufferers: a theoretical approach to treatment adherence and intervention. *Clin Psychol Rev*. 2008;28(8):1355–71.
10. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173–8.

11. Verse T., Lehnhardt E., Pirsig W., Junge-Hulsing B., Kroker B.: What are the side-effects of nocturnal continuous positive pressure ventilation (nCPAP) in patients with sleep apnea for the head-neck region? *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 491-6.
12. Hoffstein, V., Viner S., Mateika S., Conway J.: Treatment of Obstructive Sleep Apnea with Nasal Continuous Positive Airway Pressure: Patient Compliance, Perception of Benefits, and Side Effects.
13. Marquez-Baez C., Paniagua-Soto J., Castilla-Garrido J.M.: Treatment of sleep apnea syndrome with CPAP: compliance with treatment, its efficacy and secondary effects. *Rev Neurol* 1998; 26: 375-80.
14. Sanders M., Gruendl C., Rogers R.M.: Patient Compliance with Nasal CPAP Therapy for Sleep Apnea. *CHEST* 90, 1986; 330-333
15. Gülcü A, İtil O, Öztura I, Sener G, Sahbaz S, Sevinç C, Kılınç O, İkiz AÖ, Çımrın AH, Uçan ES, Akkoçlu A: Compliance, side effects and results of PAP therapy in cases with obstructive sleep apnea syndrome. *Turkish Resp J* 2005, 3, 135–138
16. Nino-Murcia C, Crowe McCann C, Bliwise DL, et al. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med* 1989; 150: 165-69
17. Marquez-Baez C., Paniagua-Soto J., Castilla-Garrido J.M.: Treatment of sleep apnea syndrome with CPAP: compliance with treatment, its efficacy and secondary effects. *Rev Neurol* 1998; 26: 375-80.
18. Kuhl S., Hollandt J.H., Siegert R.: Therapy with nasal CPAP (continuous positive airway pressure) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). II: Side-effects of nCPAP therapy. Effect on long-term acceptance. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 608-13.
19. Lojander J., Brander P.E., Ammala K.: Nasopharyngeal symptoms and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 497-502.
20. Brander P.E., Soirinsuo M., Lohela P.: Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. *Respiration* 1999; 66: 128-35.
21. Verse T., Maurer J.T., Pirsig W.: Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders. *Laryngoscope* 2002; 112: 64-8.

22. Stokes Dickins Q., Jenkins N.A., Mrad R., et al.: Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of obstructive sleep apnea. *Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 2:91-5
23. Pepin J.L., Krieger J., Rodenstein D., Cornette A., Sforza E., Delguste P., et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1124-9.
24. Kalan A., Kenyon G.S., Seemungal T.A., Wedzicha J.A.: Adverse effects of nasal continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea syndrome. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 888-92.
25. Séries F., St.Pierre S., Carrier G.: Surgical correction of nasal obstruction in the treatment of mild sleep apnea: importance of cephalometry in predicting outcome. *Thorax* 1993; 48:360-63
26. Mirza N., Lanza D.C.: The nasal airway and obstructed breathing during sep. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999; 32: 243-62.
27. Fung CH1, Martin JL, Igodan U, Jouldjian S, Alessi C.: The association between difficulty using positive airway pressure equipment and adherence to therapy: a pilot study. *Sleep Breath.* 2013 May;17(2):853-9. doi: 10.1007/s11325-012-0779-y. Epub 2012 Nov 13.
28. Salepci B. et al: CPAP Adherence of Patients With Obstructive Sleep Apnea. [*Respir Care* 2013;58(9):1467–1473
29. Galetke W, Puzzo L, Priegnitz C, Anduleit N, Randerath WJ: Long-term therapy with continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: Adherence, side effects and predictors of withdrawal – a real life study. *Respiration* 2011, 82, 155–161.
30. H. Boyacı et al. Positive Airway Pressure Device Compliance of the Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 6, 809–815
31. Weaver TE, Runstein RR: Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):173
32. Zgierska A., Pietrzyk A., Plywaczewski R., Zielinski J.: Compliance to treatment recommendations in patients with obstructive sleep apnea at least one year after diagnosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2000; 68: 11-20.

33. Strumpf D.A., Harrop P., Dobbin J., et al.: Massive epistaxis from nasal CPAP therapy. *Chest* 1989; 95:1141
34. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Muir JF, Levy P, Series F, Pepin J: Type of Mask May Impact on Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Apneic Patients. *Plos One* 2013; (8), e64382
35. Jarjour N. N., Wilson P.: Pneumocephalus associated with nasal continuous positive airway pressure in a patient with sleep apnea syndrome. *Chest* 1989; 96:1425-26
36. Bamford C.R., Quan S.F.: Bacterial meningitis – a possible complication of nasal continuous positive airway pressure therapy in a patient with obstructive sleep apnea syndrome and a mucocoele. *Sleep* 1993; 16:31-2
37. Meurice J.C., Mergy J., Rostykus C., et al. Atrial arrhythmia as a complication of nasal CPAP. *Chest* 1992; 102:640-42
38. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:887-9
39. Chasens ER, Pack AI, Maislin G, Dinges DF, Weaver TE. Claustrophobia and adherence to CPAP treatment. *West J Nurs Res* 2005;27:307–321
40. Choi I, Young I, Han E., Lee S.: Subjective and Objective CPAP Compliance in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Medicine Research (SMR)* 2011; 2(2): 63-68.
41. Janson C, Nøges E, Svedberg-Randt S, Lindberg E: What characterizes patients who are unable to tolerate continuous positive airway pressure (CPAP) treatment? *Respir Med* 2000;94:145–149.
42. Broström A., Arestedt K.F., Nilsen P., Strömberg A., Ulander M., Svanborg E.: The side-effects to CPAP treatment inventory: the development and initial validation of a new tool for the measurement of side-effects to CPAP treatment. *J. Sleep Res.*, 19, 603–611
43. Broström A, Ulander M, Nilsen P, Svanborg E, Arestedt KF.: The attitudes to CPAP treatment inventory: development and initial validation of a new tool for measuring attitudes to CPAP treatment. *J Sleep Res.* 2011 Sep;20(3):460-71.